



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<b>(51) Classification internationale des brevets <sup>7</sup> :</b> <b>A61K 31/70, 9/00</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Numéro de publication internationale:</b> <b>WO 00/57886</b> <b>(43) Date de publication internationale:</b> 5 octobre 2000 (05.10.00)
<b>(21) Numéro de la demande internationale:</b> PCT/FR00/00800 <b>(22) Date de dépôt international:</b> 30 mars 2000 (30.03.00) <b>(30) Données relatives à la priorité:</b> 99/03978 30 mars 1999 (30.03.99) FR <b>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US):</b> CLL PHARMA [FR/FR]; Arenas, Immeuble Nice Premier, 455, Promenade des Anglais, F-06200 Nice (FR). <b>(72) Inventeurs; et</b> <b>(75) Inventeurs/Déposants (US seulement):</b> ZAKARIAN, Noël [FR/FR]; 22, avenue Charles Fabry, F-13009 Marseille (FR). GIMET, René [FR/FR]; 1713, route de Cannes, F-06560 Valbonne (FR). LARUELLE, Claude [FR/FR]; 18, avenue Bellevue, F-06270 Villeneuve-Loubet (FR). TOSELLI, Dominique [FR/FR]; 4 bis, boulevard Dubouchage, F-06000 Nice (FR). <b>(74) Mandataires:</b> LENOIR, Sophie etc.; Cabinet Ores, 6, avenue de Messine, F-75008 Paris (FR).		<b>(81) Etats désignés:</b> AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  <b>Publiée</b> <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
<b>(54) Title:</b> DISPERSIBLE MACROLIDE COMPOUNDS AND METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF <b>(54) Titre:</b> COMPOSES DISPERSIBLES DE MACROLIDES ET LEUR PROCEDE DE PREPARATION		
<b>(57) Abstract</b>		
<p>The invention relates to dispersible tablets containing macrolides as active ingredients either on their own or associated with other active ingredients, in addition to a method for the production thereof. The dispersible tablets are characterized in that the macrolide is chosen from a group that is made up of pristinamycin, azithromycin, roxithromycin, clarithromycin and spiramycin, and is present in a basic form in proportions ranging from 20-60 % of the total weight of said tablets. The dispersible tablets are also characterized in that they contain at least one disintegrator in proportions ranging from 1-25 % of the total weight of said tablets in addition to at least one sweetening agent. Application: antibiotherapy.</p>		
<b>(57) Abrégé</b>		
<p>La présente invention concerne des comprimés dispersibles renfermant des macrolides en tant que principes actifs, seuls ou associés à d'autres principes actifs, ainsi qu'à leur procédé de préparation. Ces comprimés dispersibles sont caractérisés en ce que le macrolide est choisi dans le groupe constitué par la pristinamycine, l'azithromycine, la roxithromycine, la clarithromycine et la spiramycine, et est présent sous forme de base, dans des proportions comprises entre 20% et 60% du poids total desdits comprimés, et en ce qu'ils comprennent au moins un désintégrant, dans des proportions comprises entre 1% et 25% du poids total desdits comprimés, et au moins un édulcorant. Application: antibiothérapie.</p>		

### UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

## COMPOSES DISPERSIBLES DE MACROLIDES ET LEUR PROCEDE DE PREPARATION

La présente invention concerne des comprimés dispersibles renfermant des macrolides en tant que principes actifs, seuls ou associés à d'autres principes actifs, ainsi qu'à leur procédé de préparation.

La présente invention concerne plus particulièrement des comprimés  
5 dispersibles renfermant de l'azithromycine, de la roxithromycine ou de la clarithromycine en tant que principes actifs, seuls ou en association avec d'autres principes actifs.

En thérapeutique, la simplicité d'utilisation des comprimés, a toujours été considérée comme un avantage majeur, notamment dans le cadre de  
10 traitements ambulatoires, comme en témoigne le très grand nombre de spécialités pharmaceutiques qui se présentent sous cette forme.

Toutefois, certains patients et, notamment, les enfants et les personnes âgées, connaissent des difficultés de déglutition telles qu'il leur est difficile et, par conséquent, désagréable d'ingérer des comprimés, même avec une prise  
15 associée de liquide.

C'est la raison pour laquelle il est souhaitable de disposer de comprimés aptes à se désintégrer dans un faible volume de liquide, de manière à pouvoir être ingérés sous la forme de solutions ou de suspensions buvables.

Or, de nombreux principes actifs sont connus pour présenter une  
20 amertume très difficile à masquer, lorsqu'ils se présentent sous la forme de solutions ou de suspensions buvables.

C'est le cas en particulier des macrolides, qu'ils soient utilisés seuls ou en association avec d'autres principes actifs. Les macrolides ont en commun de comprendre un noyau lactonique central constitué par 14 à 16 chaînons avec peu ou  
25 pas de doubles liaisons et pas d'azote. Un ou plusieurs sucres aminés et/ou neutres (désosamine, cladinose, mycarose, mycaminose) sont fixés par des liaisons  $\alpha$  ou  $\beta$ -glycosidiques sur ce noyau, encore appelé aglycone. On peut citer comme macrolides dérivés naturels, l'érythromycine A à F, l'oléandomycine, la spiramycine, la midécamycine et la troléandomicyne et comme macrolides semi-synthétiques, la  
30 roxithromycine, la dirithromycine, la clarithromycine, la flurithromycine et la

rokitamycine. Les azolides à 15 chaînons, qui possèdent un atome d'azote endocyclique, comme l'azithromycine font également partie des macrolides (A. Bryskier, 1995, dans *Le bon usage des macrolides*, page 8, Classification des macrolides, Ed. Phase 5).

5                   Toutefois, cette amertume est plus ou moins marquée suivant les caractéristiques physico-chimiques des macrolides. Par exemple, la troléandomycine est pratiquement dénuée d'amertume (*Traité de chimie thérapeutique*, 1992, vol. 2, Médicaments Antibiotiques TEC & DOC Lavoisier, Editions Médicales Internationales), tandis que la pristinamycine, l'azithromycine, la roxithromycine, la  
10 clarithromycine et la spiramycine ont une amertume très prononcée.

Aussi, de nombreuses techniques ont-elles été proposées pour masquer l'amertume de ces principes actifs et, en particulier celui de la roxithromycine, de la clarithromycine et de la spiramycine.

D'une manière générale, ces techniques consistent soit à procéder à  
15 un enrobage plus ou moins complexe du principe actif (Demande de Brevet Français n° 2 669 533 ; Demande Internationale n° WO 97/16174), soit plus simplement à tenter de masquer le goût par l'emploi d'un édulcorant adapté, le plus souvent associé à une quantité importante de saccharose (Demande de Brevet Français n° 2 696 346 ; spécialité pharmaceutique Rulid® 50 mg, poudre pour suspension buvable).

20                   Ainsi, la Demande de Brevet Français n° 2 669 533 décrit un procédé de fabrication de granulés dispersibles renfermant de la spiramycine et destinés à masquer le goût de ce principe actif. Dans ce procédé, la spiramycine est encapsulée par de l'albumine par une technique qui nécessite la mise en oeuvre de solvants organiques tels que l'isooctane et leur élimination en fin de procédé, puis les  
25 capsules ainsi obtenues sont diluées par un mélange de sucres (lactose + fructose). La technique d'encapsulation de la spiramycine, bien que performante, est très coûteuse car elle ne permet que la fabrication de quantités réduites de composition pharmaceutique, et exige des étapes de recyclage de solvants longues et onéreuses.

C'est la raison pour laquelle la Demande Internationale  
30 n° WO 97/16174 propose, elle, un procédé permettant de préparer des granulés

dispersibles d'un macrolide et, notamment, de clarithromycine, sans utiliser de solvants organiques. Dans ce procédé, le macrolide est soumis à une granulation après mélange avec un polymère d'acide acrylique ramifié à haut pouvoir de réticulation. Cette granulation est réalisée en présence d'eau et est, éventuellement, suivie d'une  
5 seconde granulation qui, elle, est effectuée en présence d'une solution aqueuse d'un agent liant comme la polyvinylpyrrolidone.

La Demande de Brevet Français n° 2 696 346 propose également de préparer des formulations de spiramycine au goût amélioré et se présentant sous la forme de granulés à dissoudre ou à disperser dans de l'eau. Ces formulations  
10 contiennent un édulcorant particulier, à savoir de l'acésulfame de potassium, et du saccharose en forte proportion – puisque le rapport pondéral spiramycine/saccharose est compris entre 1/1 et 1/9 – afin de masquer l'amertume de la spiramycine.

Toutefois, ces dernières formulations, tout comme les formulations obtenues par enrobage comme proposé dans FR-A-2 669 533 et WO-A-97/16174,  
15 présentent certains inconvénients et, notamment, celui de ne pas suffisamment masquer l'amertume des macrolides qu'elles renferment. De plus, les quantités de sucre(s) présentes dans les formulations décrites dans FR-A-2 669 533 et FR-A-2 696 346 rendent l'administration de ces formulations contre-indiquée aux patients diabétiques.

20 Récemment, un comprimé dispersible, sans enrobage et exempt de sucre, a bien été proposé pour la josamycine (JOSACINE® dispersible), mais cette dernière est connue pour avoir un goût beaucoup moins amer que les autres macrolides et pour ne présenter aucune difficulté technique pour la formulation. Dans ce comprimé, la josamycine est présente sous forme de propionate, dans une quantité  
25 correspondant à 50 % du poids total dudit comprimé.

Toutefois, à ce jour, aucun comprimé dispersible, exempt de sucre et présentant un goût convenable, n'a jamais été proposé pour les macrolides les plus amers, comme la spiramycine, la roxithromycine, la clarithromycine, la pristinamycine et l'azithromycine.

En conséquence, les Inventeurs se sont donné pour but de pallier ce manque et de développer des comprimés dispersibles renfermant des principes actifs et, notamment des macrolides, très amers, et qui, bien qu'étant exempts de sucres, conduisent, lorsqu'ils se désintègrent dans de l'eau, à des suspensions buvables ayant  
5 un goût tout à fait acceptable de manière à ce que ces suspensions ne soient pas désagréables à avaler.

La présente invention a, donc, pour objet des comprimés dispersibles qui contiennent un macrolide en tant que principe actif, seul ou en association avec un autre principe actif, lesquels comprimés sont caractérisés en ce que le macrolide est  
10 choisi dans le groupe constitué par la pristinamycine, l'azithromycine, la roxithromycine, la clarithromycine et la spiramycine, et est présent sous forme de base, dans des proportions comprises entre 20% et 60% de leur poids total, et en ce qu'ils comprennent au moins un désintégrant, dans des proportions comprises entre 1% et 25% de leur poids total, et au moins un édulcorant.

15 Au sens de la présente invention, on entend par comprimés "dispersibles", des comprimés capables de se désintégrer complètement en moins de 3 minutes lorsqu'ils sont mis dans un liquide comme de l'eau, et de conduire, ainsi, à une suspension buvable dont l'homogénéité peut être aisément obtenue en agitant celle-ci, par exemple, au moyen d'une petite cuillère. De tels comprimés peuvent, toutefois,  
20 être également avalés directement avec une quantité de liquide propre à faciliter leur déglutition.

Malgré l'absence de sucres et, notamment, de saccharose, les comprimés conformes à l'invention présentent de manière surprenante un goût nettement plus agréable que celui présenté par les poudres et granulés dispersibles  
25 proposés jusqu'à présent pour les macrolides amers, et ce, même lorsqu'ils renferment des quantités de macrolide élevées.

Selon une première disposition avantageuse de l'invention, le macrolide utilisé est choisi dans le groupe constitué par l'azithromycine, la roxithromycine et la clarithromycine.

Le désintégrant est l'agent qui permet aux comprimés de se désintégrer complètement en présence d'un liquide et ce, en un temps relativement court puisqu'inférieur à 3 minutes, et au(x) principe(s) actif(s) d'être libérés dans ce liquide ; son choix est, donc, particulièrement important.

5           Aussi, selon une autre disposition avantageuse de l'invention, le désintégrant est choisi dans le groupe constitué par la polyvinylpyrrolidone, le croscarmellose sodique et leurs mélanges.

          Selon une disposition particulièrement préférée de l'invention, on utilise de la polyvinylpyrrolidone dans des proportions comprises entre 1% et 16% du poids total des comprimés, ou le croscarmellose sodique dans des proportions comprises entre 1% et 15% du poids total des comprimés ou encore le mélange des deux dans un rapport compris entre 1:1 et 4:1.

          Selon encore une autre disposition avantageuse de l'invention, l'édulcorant est choisi dans le groupe constitué par l'aspartame, la saccharine sodique, l'acésulfame de potassium, le glycérate d'ammonium et leurs mélanges.

          Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, on utilise un mélange de deux édulcorants dans un rapport compris entre 1:1 et 2:1, ledit mélange représentant en poids entre 1 et 20% du poids total des comprimés.

          Selon un autre mode de réalisation préféré de l'invention, le macrolide est associé à un dérivé nitro-imidazolé. A titre d'exemples de tels dérivés, on peut citer le métronidazole, le tinidazole ou encore l'ornidazole.

          Dans ce cas, le macrolide est, de préférence, de la spiramycine, tandis que le dérivé nitro-imidazolé est, de préférence, du métronidazole.

          Outre un macrolide, un désintégrant et un édulcorant, les comprimés selon l'invention contiennent d'autres excipients, dans des proportions qui sont choisies en fonction des propriétés physico-chimiques du macrolide qu'ils renferment.

          Ces excipients sont sélectionnés dans le groupe constitué par les agents diluants, les agents tensioactifs, les agents lubrifiants et les agents d'écoulement.

Les comprimés contiennent, en outre, au moins un arôme qui contribue à leur donner un goût acceptable pour les patients.

Les agents diluants facilitent les opérations de compression nécessaires à l'obtention de comprimés et donnent une dureté adéquate à ces derniers.

5 Selon l'invention, le ou les agents diluants peuvent notamment être choisis dans le groupe constitué par la cellulose microcristalline, le lactose, l'hydroxypropylméthylcellulose (HPC) et l'amidon prégélatinisé. De préférence, on utilise de la cellulose microcristalline dans des proportions comprises entre 5% et 50% du poids total des comprimés.

10 Les comprimés selon l'invention contiennent également un ou plusieurs agents tensioactifs, par exemple des polysorbates ou du laurylsulfate de sodium, dans des proportions comprises entre 0,1% et 3% de leur poids total.

Ils contiennent aussi un ou plusieurs agents lubrifiants tels que le stéarate de magnésium et le stéarate de calcium. Ces agents lubrifiants, dont le rôle est  
15 de réduire les frictions pendant les opérations de compression, sont avantageusement présents dans des proportions comprises entre 0,5% et 3% du poids total des comprimés.

Parmi les agents d'écoulement susceptibles d'être inclus dans les comprimés selon l'invention, on peut citer notamment la silice colloïdale, le talc,  
20 l'acide stéarique et le stéarate de magnésium; ces agents d'écoulement, qui évitent que les composants des comprimés ne forment des agrégats au cours de la préparation de ces comprimés et qui réduisent également les frictions pendant les opérations de compression, sont présents dans des proportions comprises entre 0,1% et 3% du poids total des comprimés.

25 Le ou les arômes sont choisis en fonction de l'âge des patients (adultes ou enfants) auxquels les comprimés sont destinés et sont présents dans des proportions comprises entre 0,5% et 15 % du poids total de ces comprimés.

Parmi les arômes susceptibles d'être utilisés, on peut citer les arômes menthe, chocolat, caramel, vanille, fraise, réglisse et leurs mélanges.



Les arômes menthe et vanille/caramel sont particulièrement préférés. L'arôme menthe est généralement présent dans des proportions comprises entre 1% et 7% du poids total des comprimés, tandis que l'arôme vanille/caramel est, lui, présent dans des proportions comprises entre 1% et 10% poids total desdits comprimés.

5 Les comprimés dispersibles selon l'invention offrent les avantages suivants :

- facilité d'emploi en traitement ambulatoire,
- précision du dosage unitaire,
- facilité de dispersion dans un liquide,
- 10 - goût agréable,
- facilité de déglutition en cas d'ingestion directe, c'est-à-dire sans dispersion préalable dans un liquide,
- absence de sucres et, notamment, de saccharose, les rendant particulièrement adaptés au traitement de patients diabétiques.

15 L'invention a, aussi, pour objet un procédé de préparation de comprimés dispersibles tels que précédemment définis, lequel procédé est caractérisé en ce qu'il comprend :

- le mélange du ou des principes actifs avec 30% à 60% de la quantité de désintégrant(s) destinée à être présente dans les comprimés,
- 20 - la granulation humide du mélange résultant en présence d'un liquide de mouillage contenant de l'eau et au moins un agent tensioactif,
- le séchage des granulés ainsi obtenus,
- l'ajout à sec des 40 à 70% restants du ou des désintégrants, de l'édulcorant ou des édulcorants, du ou des agents diluants, agents lubrifiants, agents d'écoulement et
- 25 du ou des arômes, et
- la compression du mélange résultant.

L'invention sera mieux comprise au moyen du complément de description qui suit et qui se réfère à des exemples de réalisation de comprimés dispersibles conformes à l'invention. Il va de soi, toutefois, que ces exemples sont

donnés uniquement à titre d'illustrations de l'invention et n'en constituent nullement une limitation.

**Exemple 1 : Comprimés dispersibles contenant de la spiramycine base 3 MUI\* ;**

**5 arôme menthe**

Des comprimés dispersibles pesant 2000 mg chacun et contenant 3 MUI de spiramycine base sont préparés à partir des ingrédients suivants :

	Spiramycine base .....	750 mg (3 MUI)** .....	37,5%
10	Crospovidone.....	45 mg.....	2,25%
	Croscarmellose sodique .....	85 mg.....	4,25%
	Polysorbate.....	7,5 mg .....	0,38%
	Cellulose microcristalline.....	762,5 mg*** .....	38,12%
	Aspartame .....	160 mg .....	8,00%
15	Saccharine sodique .....	80 mg .....	4,00%
	Arôme menthe.....	80 mg .....	4,00%
	Silice colloïdale.....	10 mg .....	0,5%
	Stéarate de magnésium .....	20 mg .....	1,00%

20 \* MUI correspond à des Millions d'Unités Internationales et traduit l'activité d'un antibiotique ; elle est mesurée par comparaison de l'inhibition de la croissance de microorganismes sensibles induite par des concentrations connues de l'antibiotique à tester et d'une substance de référence (Pharmacopée 1997).

\*\* la quantité de spiramycine est ajustée en fonction de son titre.

25 \*\*\* la quantité de cellulose microcristalline est ajustée en fonction de la quantité de spiramycine pour obtenir une masse finale de 2000 mg.

**Exemple 2 : Comprimés dispersibles contenant de la spiramycine base 3 MUI ;  
arôme vanille/caramel**

Des comprimés dispersibles pesant 2000 mg chacun et contenant  
3 MUI de spiramycine base sont préparés à partir des ingrédients suivants :

5	
	Spiramycine base ..... 750 mg (3 MUI)* ..... 37,5%
	Crospovidone ..... 45 mg ..... 2,25%
	Croscarmellose sodique ..... 85 mg ..... 4,25%
	Polysorbate..... 7,5 mg ..... 0,38%
10	Cellulose microcristalline ..... 682,5 mg** ..... 34,12%
	Aspartame ..... 160 mg ..... 8,00%
	Saccharine sodique ..... 80 mg ..... 4,00%
	Arôme vanille/caramel..... 160 mg ..... 8,00%
	Silice colloïdale..... 10 mg ..... 0,5%
15	Stéarate de magnésium ..... 20 mg ..... 1,00%

\* la quantité de spiramycine est ajustée en fonction de son titre.

\*\* la quantité de cellulose microcristalline est ajustée en fonction de la quantité de  
spiramycine pour obtenir une masse finale de 2000 mg.

20

**Exemple 3 : Comprimés dispersibles contenant de la spiramycine base 0,75 MUI  
en association avec du métronidazole ; arôme menthe**

Des comprimés dispersibles pesant 1000 mg chacun et contenant  
0,75 MUI de spiramycine base sont préparés avec les ingrédients suivants :

25

	Spiramycine base ..... 190 mg (0,75 MUI)* ..... 19%
	Métronidazole ..... 125 mg ..... 12,5%
	Polyvinylpyrrolidone ..... 22,5 mg ..... 2,25%
	Croscarmellose sodique ..... 75 mg ..... 7,5%
30	Polysorbate..... 3,8 mg ..... 0,38%

	Cellulose microcristalline .....	448,7 mg** .....	44,87%
	Aspartame .....	60 mg .....	6%
	Saccharine sodique .....	30 mg .....	3,00%
	Arôme menthe.....	30 mg .....	3,00%
5	Silice colloïdale.....	5 mg .....	0,5%
	Stéarate de magnésium .....	10 mg .....	1,00%

\* la quantité de spiramycine est ajustée en fonction de son titre.

\*\* la quantité de cellulose microcristalline est ajustée en fonction de la quantité de  
10 spiramycine pour obtenir une masse finale de 1000 mg.

**Exemple 4 : Comprimés dispersibles contenant de la clarithromycine base ;  
arôme menthe**

Des comprimés dispersibles pesant 1000 mg chacun et renfermant  
15 250 mg de clarithromycine base sont préparés avec les ingrédients suivants :

	Clarithromycine base .....	250 mg .....	25%
	Crospovidone .....	22,5 mg .....	2,25%
	Croscarmellose sodique .....	62,5 mg .....	6,25%
20	Polysorbate.....	3,8 mg .....	0,38%
	Cellulose microcristalline .....	566,2 mg .....	56,62%
	Aspartame .....	40 mg .....	4,00%
	Saccharine sodique .....	20 mg .....	2,00%
	Arôme menthe.....	20 mg .....	2,00%
25	Silice colloïdale.....	5 mg .....	0,5%
	Stéarate de magnésium .....	10 mg .....	1,00%

**Exemple 5 : Comprimés dispersibles contenant de la roxithromycine base ;  
arôme menthe**

Des comprimés dispersibles pesant 1000 mg chacun et contenant 150 mg de roxithromycine base sont préparés à partir des ingrédients suivants :

5	Roxithromycine base .....	150 mg .....	15%
	Crospovidone .....	22,5 mg .....	2,25%
	Croscarmellose sodique .....	62,5 mg .....	6,25%
	Polysorbate.....	3,8 mg .....	0,38%
10	Cellulose microcristalline .....	666,2 mg .....	66,62%
	Aspartame .....	40 mg.....	4,00%
	Saccharine sodique .....	20 mg.....	2,00%
	Arôme menthe.....	20 mg.....	2,00%
	Silice colloïdale.....	5 mg.....	0,5%
15	Stéarate de magnésium .....	10 mg.....	1,00%

Tous les comprimés préparés conformément aux exemples 1 à 5 se sont révélés aptes à se désintégrer complètement en moins de 3 minutes, une fois mis dans un verre d'eau. Par ailleurs, des tests visant à comparer le goût des suspensions obtenues par dispersion des comprimés préparés conformément aux exemples 1 à 3 et 5 par rapport à celui de suspensions obtenues par dispersion des formes galéniques dispersibles actuellement disponibles pour les mêmes macrolides (Rovamycine® granulés pour la spiramycine, et Rulid® 50 mg, poudre pour suspension buvable pour la roxithromycine) ont montré que les comprimés selon l'invention permettent de mieux masquer l'amertume des macrolides et conduisent à des suspensions buvables dont le goût est notablement plus agréable.

## REVENDICATIONS

1. Comprimé dispersible contenant un macrolide en tant que principe actif, seul ou en association avec un autre principe actif, caractérisé en ce que le macrolide est choisi dans le groupe constitué par la pristinamycine, l'azithromycine, la roxithromycine, la clarithromycine et la spiramycine, et est présent sous forme de base, dans des proportions comprises entre 20% et 60% du poids total du comprimé, et en ce qu'il comprend au moins un désintégrant, dans des proportions comprises entre 1% et 25% du poids total dudit comprimé, et au moins un édulcorant.
2. Comprimé dispersible selon la revendication 1, caractérisé en ce que le macrolide est choisi dans le groupe constitué par l'azithromycine, la roxithromycine et la clarithromycine.
3. Comprimé dispersible selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé en ce que le désintégrant est choisi dans le groupe constitué par la polyvinylpyrrolidone, le croscarmellose sodique et leurs mélanges.
4. Comprimé dispersible selon la revendication 3, caractérisé en ce qu'il contient de la polyvinylpyrrolidone dans des proportions comprises entre 1% et 16 % du poids total dudit comprimé, ou du croscarmellose sodique dans des proportions comprises entre 1% et 15% du poids total dudit comprimé, ou un mélange des deux dans un rapport compris entre 1:1 et 4:1.
5. Comprimé dispersible selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que l'édulcorant est choisi dans le groupe constitué par l'aspartame, la saccharine sodique, l'acésulfame de potassium, le glycérate d'ammonium et leurs mélanges.
6. Comprimé dispersible selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il contient le mélange de deux édulcorants dans un rapport compris entre 1:1 et 2:1, ledit mélange représentant en poids entre 1 et 20 % du poids total dudit comprimé.
7. Comprimé dispersible selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que le macrolide est associé avec un dérivé nitro-imidazolé.

8. Comprimé dispersible selon la revendication 7, caractérisé en ce que le macrolide est la spiramycine et le dérivé nitro-imidazolé est le métronidazole.

9. Comprimé dispersible selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce qu'il contient de plus, au moins un excipient choisi dans le groupe  
5 constitué par les agents diluants, les agents tensioactifs, les agents lubrifiants, les agents d'écoulement, et un ou plusieurs arômes.

10. Comprimé dispersible selon la revendication 9, caractérisé en ce qu'il contient au moins un agent diluant choisi dans le groupe constitué par la cellulose microcristalline, le lactose, l'hydroxypropylméthyl-cellulose et l'amidon  
10 pré-gélatinisé.

11. Comprimé dispersible selon la revendication 10, caractérisé en ce que la cellulose microcristalline est présente dans des proportions comprises entre 5% et 50% du poids total dudit comprimé.

12. Comprimé dispersible selon la revendication 9, caractérisé en ce  
15 qu'il contient au moins un agent tensioactif choisi dans le groupe constitué par les polysorbates et le laurylsulfate de sodium, dans des proportions comprises entre 0,1% et 3% du poids total dudit comprimé.

13. Comprimé dispersible selon la revendication 9, caractérisé en ce qu'il contient du stéarate de magnésium en tant qu'agent lubrifiant, dans des  
20 proportions comprises entre 0,5% et 3% du poids total dudit comprimé, et un agent d'écoulement dans des proportions comprises entre 0,1% et 3% du poids total dudit comprimé.

14. Comprimé dispersible selon la revendication 13, caractérisé en ce qu'il contient de la silice en tant qu'agent d'écoulement.

25 15. Comprimé dispersible selon la revendication 9, caractérisé en ce qu'il contient au moins un arôme choisi dans le groupe constitué par les arômes menthe, chocolat, caramel, vanille, fraise, réglisse et leurs mélanges, dans des proportions comprises entre 0,5% et 15% du poids total dudit comprimé.

30 16. Comprimé dispersible selon la revendication 15, caractérisé en ce que l'arôme menthe est présent dans des proportions comprises entre 1% et 7%

poids total dudit comprimé, tandis que l'arôme vanille/caramel est présent dans des proportions comprises entre 1% et 10% poids total dudit comprimé.

17. Procédé de préparation d'un comprimé dispersible selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, caractérisé en ce qu'il comprend :

- 5           – le mélange du ou des principes actifs avec 30% à 60% de la quantité de désintégrant(s) destinée à être présente dans ledit comprimé,
- la granulation humide du mélange résultant en présence d'un liquide de mouillage contenant de l'eau et au moins un agent tensioactif,
- le séchage des granulés ainsi obtenus,
- 10          – l'ajout à sec des 40 à 70% restants du ou des désintégrants, de l'édulcorant ou des édulcorants, du ou des agents diluants, agents lubrifiants, agents d'écoulement et du ou des arômes, et
- la compression du mélange résultant.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. l. Application No  
PCT/FR 00/00800

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 A61K31/70 A61K9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 91 16043 A (EURAND INT) 31 October 1991 (1991-10-31)	1-5,9-15
A	page 6, line 7 - line 15; example 1	17
A	EP 0 679 400 A (PFIZER) 2 November 1995 (1995-11-02) page 3, line 10 - line 13 page 4, line 49 - line 52 page 4, line 36 - line 37; example 13; table 13 page 5, line 42 -page 6, line 29; claims 1,4; tables 3,4,7-10	1-17
	--- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 July 2000

Date of mailing of the international search report

19/07/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Marttin, E

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. l. Application No  
PCT/FR 00/00800

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>WO 94 07504 A (RONA ROBERT ;PIOT FRANCOIS XAVIER (FR); RHONE POULENC RORER SA (FR) 14 April 1994 (1994-04-14) cited in the application page 3; example 1 page 6, line 1-29 -----</p>	1-17
BEST AVAILABLE COPY		

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Application No

PCT/FR 00/00800

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9116043 A	31-10-1991	IT 1246383 B	18-11-1994
		AT 99927 T	15-01-1994
		AU 635133 B	11-03-1993
		AU 7681291 A	11-11-1991
		CA 2058946 A	18-10-1991
		DE 69100991 D	24-02-1994
		DE 69100991 T	05-05-1994
		DK 477333 T	14-03-1994
		EP 0477333 A	01-04-1992
		ES 2048594 T	16-03-1994
		HK 12495 A	03-02-1995
		IE 64274 B	26-07-1995
		JP 5500674 T	12-02-1993
		KR 164863 B	15-01-1999
		NZ 237824 A	26-03-1992
		PT 97369 A,B	31-12-1991
		RU 2085190 C	27-07-1997
		US 5409711 A	25-04-1995
		ZA 9102793 A	30-12-1992
EP 0679400 A	02-11-1995	US 5605889 A	25-02-1997
		AP 566 A	22-11-1996
		AT 183395 T	15-09-1999
		AU 709328 B	26-08-1999
		AU 1771195 A	09-11-1995
		CA 2148071 A	30-10-1995
		CN 1114879 A	17-01-1996
		DE 69511451 D	23-09-1999
		DE 69511451 T	09-12-1999
		ES 2136247 T	16-11-1999
		FI 952060 A	30-10-1995
		GR 3031290 T	31-12-1999
		HU 75244 A	28-05-1997
		JP 7300420 A	14-11-1995
		LV 10918 A	20-12-1995
		LV 10918 B	20-06-1996
		NO 951630 A	30-10-1995
		RU 2128998 C	20-04-1999
		SI 679400 T	31-10-1999
		ZA 9503439 A	28-10-1996
WO 9407504 A	14-04-1994	FR 2696346 A	08-04-1994
		US 5696095 A	09-12-1997
		AT 145555 T	15-12-1996
		CA 2146251 A	14-04-1994
		DE 69306263 D	09-01-1997
		DE 69306263 T	17-04-1997
		DK 662835 T	16-12-1996
		EP 0662835 A	19-07-1995
		ES 2094566 T	16-01-1997
		FI 951594 A	04-04-1995
		GR 3021788 T	28-02-1997
		HU 71555 A,B	28-12-1995
		JP 8501785 T	27-02-1996

Trade Internationale No

PCT/FR 00/00800

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 7      A61K31/70      A61K9/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE

### C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 91 16043 A (EURAND INT) 31 octobre 1991 (1991-10-31)	1-5, 9-15
A	page 6, ligne 7 - ligne 15; exemple 1 ---	17
A	EP 0 679 400 A (PFIZER) 2 novembre 1995 (1995-11-02) page 3, ligne 10 - ligne 13 page 4, ligne 49 - ligne 52 page 4, ligne 36 - ligne 37; exemple 13; tableau 13 page 5, ligne 42 - page 6, ligne 29; revendications 1,4; tableaux 3,4,7-10 --- -/--	1-17



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

**"E"** document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

1° document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

\*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

\*T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

\*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y° document particulièrement pertinent; l'inven-tion revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

\* & \* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

12 juillet 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

19/07/2000

Norm et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3018

Fonctionnaire autorisé

**Marttin, E**

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De. . . . . Internationale No

PCT/FR 00/00800

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>WO 94 07504 A (RONA ROBERT ; PIOT FRANCOIS  XAVIER (FR); RHONE POULENC RORER SA (FR)  14 avril 1994 (1994-04-14)  cité dans la demande  page 3; exemple 1  page 6, ligne 1-29</p> <p>-----</p>	1-17

BEST AVAILABLE COPY

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De. de Internationale No

PCT/FR 00/00800

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9116043	A	31-10-1991	IT 1246383 B	18-11-1994
			AT 99927 T	15-01-1994
			AU 635133 B	11-03-1993
			AU 7681291 A	11-11-1991
			CA 2058946 A	18-10-1991
			DE 69100991 D	24-02-1994
			DE 69100991 T	05-05-1994
			DK 477333 T	14-03-1994
			EP 0477333 A	01-04-1992
			ES 2048594 T	16-03-1994
			HK 12495 A	03-02-1995
			IE 64274 B	26-07-1995
			JP 5500674 T	12-02-1993
			KR 164863 B	15-01-1999
			NZ 237824 A	26-03-1992
			PT 97369 A, B	31-12-1991
			RU 2085190 C	27-07-1997
			US 5409711 A	25-04-1995
			ZA 9102793 A	30-12-1992
EP 0679400	A	02-11-1995	US 5605889 A	25-02-1997
			AP 566 A	22-11-1996
			AT 183395 T	15-09-1999
			AU 709328 B	26-08-1999
			AU 1771195 A	09-11-1995
			CA 2148071 A	30-10-1995
			CN 1114879 A	17-01-1996
			DE 69511451 D	23-09-1999
			DE 69511451 T	09-12-1999
			ES 2136247 T	16-11-1999
			FI 952060 A	30-10-1995
			GR 3031290 T	31-12-1999
			HU 75244 A	28-05-1997
			JP 7300420 A	14-11-1995
			LV 10918 A	20-12-1995
			LV 10918 B	20-06-1996
			NO 951630 A	30-10-1995
			RU 2128998 C	20-04-1999
			SI 679400 T	31-10-1999
			ZA 9503439 A	28-10-1996
WO 9407504	A	14-04-1994	FR 2696346 A	08-04-1994
			US 5696095 A	09-12-1997
			AT 145555 T	15-12-1996
			CA 2146251 A	14-04-1994
			DE 69306263 D	09-01-1997
			DE 69306263 T	17-04-1997
			DK 662835 T	16-12-1996
			EP 0662835 A	19-07-1995
			ES 2094566 T	16-01-1997
			FI 951594 A	04-04-1995
			GR 3021788 T	28-02-1997
			HU 71555 A, B	28-12-1995
			JP 8501785 T	27-02-1996